

## **A G R A D E C I M E N T O S**

**À Senhora Professora Doutora Tice Macedo**

**Pela disponibilidade e partilha de conhecimento**

## I N D I C E

<b>Agradecimentos</b> .....	1
<b>Índice</b> .....	2
<b>Resumo</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	6
<b>1. Introdução</b> .....	8
<b>2. Fármacos mais utilizados no tratamento da dor</b> .....	9
<b>2.1 Analgésicos de Acção Central Não Opiáceos</b>	
a.Paracetamol.....	10
b.Nefopam .....	11
<b>2.2 Avanços com opiáceos</b>	
a. Morfina .....	11
b. Oximorfina .....	11
c. Metadona .....	12
d. Tramadol .....	12
e. Remifentanilo .....	13
f. Alvimopam .....	13
<b>2.3 Avanços com Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)</b> .....	13
<b>2.4 Adjuvantes dos Analgésicos</b>	
a.Cetamina .....	14
b Antidepressores .....	15

c. Anticonvulsivantes .....	15
d. Anestésicos locais .....	16
e. Canabinoides .....	17

### 3. Novas modalidades de Administração de Analgésicos

a. PCA intravenoso(IV) .....	19
b. PCA IV por delegação .....	19
d. Administração transdérmica .....	19
c. Administração intratecal .....	20
e. Analgesia transmucosa oral .....	21
f. Pulverização nasal ou sublingual .....	21
g. Sistemas de libertação de aerossóis .....	21
h. Bloqueio de nervos periféricos .....	22
i. Morfina epidural de libertação prolongada ( EREM ) .....	23

### 4. Novas abordagens de tratamento da dor

a. Analgesia multimodal .....	23
b. Analgesia emptiva .....	24

### 5. Novos Alvos em Perspectiva para a Dor Crónica

a. Antagonismo das Sintetases da PGE2 (Receptor PGE2 EP1) .....	24
b. Estratégias baseadas nos lípidos como reguladores da dor e da sensibilidade de neurónios sensoriais .....	27
c. Novos analgésicos baseados no antagonismo dos receptores do factor de crescimento neuronal (NGF) .....	28

d. Estratégias baseadas no óxido nítrico (NO) e Guanosina Monofosfato cíclico (cGMP) .....	32
--	----

6. Conclusões .....	34
---------------------	----

7. Bibliografia .....	34
-----------------------	----

## RESUMO

Este trabalho tem o objectivo de abordar as terapêuticas em curso, as novas modalidades de administração e as perspectivas em analgesia e que constituem ainda hoje desafios no combate à dor.

No grupo dos opiáceos, os fármacos mais usados no combate à dor, um dos metabolitos activos da morfina é o M6G, composto com grandes possibilidades de vir a ser o substituto deste analgésico, pela sua elevada potência e melhor perfil de efeitos adversos. A metadona, por ser capaz de bloquear os receptores NMDA do glutamato e os transportadores das monoaminas confere-lhe grande capacidade para o combate à dor neuropática e oncológica. O remifentanilo, devido à sua farmacocinética demonstrou ser muito eficaz no controlo da dor pós-operatória, em cirurgia cardíaca e no trabalho de parto, com analgesia superior à da petidina.

Os avanços nos AINE's traduziram-se na introdução dos coxibes, com a capacidade de inibir selectivamente a COX-2. Os coxibes têm efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios semelhantes à dos AINEs não selectivos e só com metade dos efeitos adversos gastrointestinais, mas não conferem efeito cardioprotector por não terem influência sobre a agregação plaquetar e apresentarem toxicidade renal, à semelhança dos não selectivos. Estão em uso o celecoxibe, o etoricoxibe e o parecoxibe, este último utilizado como adjuvante dos opiáceos na anestesia multimodal.

Alguns grupos de fármacos podem ser utilizados como adjuvantes, para potenciar e melhorar a acção dos analgésicos. De entre estes, foram aqui abordados: cetamina, antidepressores, anticonvulsivantes, anestésicos locais e canabinoides. Todos mostram eficácia na dor neuropática, mesmo com doses baixas. Os antidepressores tricíclicos, por bloquearem os canais de sódio, contribuiriam para o efeito antihiperálgico. Os anticonvulsivantes mais paradigmáticos são a gabapentina e a pregabalina que, por actuarem ao nível dos canais de cálcio dependentes de voltagem e diminuírem a libertação de glutamato são capazes de inibir a hiperálgia e alodinia adjacente a patologias neuronais, incluindo traumatismos periféricos.

As abordagens terapêuticas mais promissoras para o controlo da dor incluem a analgesia pré-emptiva, analgesia multimodal, intratectal, transdérmica, transmucosa oral, pulverização nasal ou sublingual. A analgesia pré-emptiva ou antecipada é utilizada para a maior parte das dores perioperatórias. A transdérmica é uma forma muito eficaz na dor crónica, especialmente para a dor oncológica, uma vez que só atinge concentrações terapêuticas ao fim de 12 a 32h após aplicação. No entanto, para esta situação foi desenvolvida uma técnica de administração de baixas doses de cloridrato de fentanilo por iontoforese transdérmica que torna esta técnica equivalente à morfina intravenosa por PCA.

O conceito da abordagem multimodal, refere-se ao uso de diferentes classes de analgésicos e diferentes formas de administração para se obter maior alívio da dor e com cada vez menos efeitos adversos e menor consumo de opiáceos.



## ABSTRACT

This work aims to address the new therapies and methods of analgesic administration that remain challenging subjects in pain relief.

Opioids are the most used drugs to relieve pain. One of the active metabolites of morphine is M6G, which has a great potential to become the morphine substitute because of its high potency and better profile of adverse effects. Methadone blocks both NMDA glutamate receptor and monoamine transporters, thus allowing neuropathic and cancer pain relief. Tramadol, administered by oral and intravenous route is the first opioide to be used to control chronic pain. Due to remifentanyl pharmacokinetics, this drug proved to have a high capacity of controlling postoperative pain in heart surgery and in labour, and to have superior analgesic effects comparing to pethidine.

The introduction of the coxibs which have the capacity to selectively inhibit COX-2 represents a major breakthrough within NSAIDs. Coxibs have a similar analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects that non-selective NSAIDs. In addition they have less gastric toxicity. However they do not provide cardioprotection by not having an influence on platelet aggregation. They also have renal toxicity like the non-selective drugs. In this moment celecoxib, etoricoxib and parecoxib are the available coxibs and the parecoxib is used as an adjuvant of opioids in multimodal anesthesia.

The following groups of drugs can be used as adjuvant to enhance and improve the analgesic effects: ketamine, antidepressants (ADT), anticonvulsants, local anesthetics and cannabinoids. All of them have shown to be efficient in neuropathic pain, even with low doses. The ADT by blocking the sodium channels, contribute to the antihyperalgesic effect.

The most paradigmatic anticonvulsants are gabapentin and pregabalin, which by acting at calcium-dependent channel and by reducing the glutamate release, provide the ability to inhibit the hyperalgesia and allodynia in neuronal pathology, including peripheral trauma.

The microspheres provide an extended release of the drugs and they are very useful in the osteoarthritis pain. The most promising approaches to the pain control include the preemptive and multimodal analgesia, intrathecal, transdermal, transmucosal oral, sublingual or nasal spray devices. The preemptive analgesia is used for the majority of perioperative pain. The transdermal approach is very effective in chronic pain, specially in cancer pain, because the therapeutic concentrations are achieved 12-32 hours following administration. It was developed a technique that allowed the administration of low doses of fentanyl chloride by transdermal iontophoresis. The outcome of this technique is similar with intravenous morphine by PCA.

The concept of the multimodal approach refers to the use of different classes of analgesics and different forms of administration to achieve greater relief of pain and fewer adverse effects and lower consumption of opioids.





## 1. Introdução

A dor é, de longe, a queixa mais frequente em situações patológicas diversas. Os analgésicos opiáceos, cuja actividade anti-inflamatória quando existe, é reduzida ou moderada, apresentam um perfil de reacções características da classe e de que se salientam o potencial para indução de dependência física que não deve, no entanto, impedir que os doentes com quadros dolorosos significativos sejam tratados de forma adequada. Os anti-inflamatórios não esteroides ( AINE's ), os fármacos mais utilizados no mundo, têm como indicação mais proeminente as dores de origem inflamatória. Estes agentes, que proporcionam um alívio acentuado apresentam, no entanto, vários efeitos adversos por interferirem com a função homeostática das prostaglandinas, reduzirem a citoprotecção no tubo digestivo , e a auto-regulação da função renal e cardiovascular que o desenvolvimento dos inibidores selectivos da COX-2 procuraram atenuar. Embora estes agentes proporcionem uma redução da agressividade gastrointestinal, ocasionam uma maior incidência de acidentes trombóticos que os fármacos não selectivos, em particular os representantes com maior capacidade de impedirem a formação de PGI<sub>2</sub> do que da formação de tromboxanos A<sub>2</sub> plaquetares. Recentemente foram identificados outros elementos de sinalização para além da COX-2 que oferecem uma grande diversidade de alvos possíveis (sintetases da PGE<sub>2</sub>, efectores dos receptores das prostaglandinas no sistema nervoso periférico- SNP- e no sistema nervoso central –SNC-, inibidores dos factores de crescimento neuronal), potencialmente capazes de tratar com mais especificidade a dor inflamatória e com menos efeitos adversos (Zeilhofer and Brune,2006).

Uma outra abordagem de combate à dor inflamatória, está relacionada com os receptores acoplados à proteína G (GPCR ), uma superfamília de receptores da membrana celular, cujas alterações na distribuição subcelular pode ter um papel significativo nos processos fisiológicos e com consequências potencialmente patológicas. Estes receptores que estão implicados na supressão ou regeneração de estados sintomáticos de dor crónica, incluindo a hiperalgesia, alodinia e também a dor espontânea, poderão conduzir à identificação de novas estratégias terapêuticas para tratamento da dor crónica (Cahill et al., 2007).

. A identificação dos factores de crescimento neuronal ( FCN ), foi importante pelo papel decisivo que têm na origem da dor e hiperalgesia, proporcionando uma inesperada oportunidade para o desenvolvimento de uma nova classe de fármacos analgésicos. Estudos recentes demonstraram que o antagonismo selectivo dos FCN, tinha um efeito benéfico em muitas situações patológicas de dor aguda e crónica, para além de serem aparentemente desprovidos dos efeitos secundários que caracterizam os analgésicos tradicionais (Hefti et al., 2006).

O aparecimento de fármacos dirigidos à dor crónica traduziu-se numa melhoria substancial da qualidade de vida dos doentes, pelo que as recomendações actuais apontam no sentido de se

optar por medicamentos com menos efeitos secundários e duração de acção mais prolongada no tempo, no sentido de se evitarem os picos da dor.

No decurso deste trabalho abordaremos os vários grupos de analgésicos agora referidos, referindo os aspectos em que houve qualquer aquisição significativa, na impossibilidade de aprofundar todas as características de cada um.

### Fármacos mais usados no tratamento da dor

São diversos os fármacos que foram sucessivamente introduzidos para uso terapêutico, alguns deles modificados nas suas formas farmacêuticas depois de algum tempo de prescrição, com o objectivo de otimizar o seu uso. Transcrevemos de Guindon et al., (2007) a listagem dos fármacos mais usados no tratamento da dor, incluindo os compostos clássicos e algumas das novas aquisições:

Quadro I

Fármacos mais usados no tratamento da dor	
<b>Opiáceos</b>	alfentanil, buprenorfina, butorfanol, fentanilo, hidromorfona, petidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo, tramadol
<b>Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)</b>	diclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno, cetorolac, naproxeno
<b>Coxibes*</b>	celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, parecoxibe
<b>Antidepressores</b>	bupropion, duloxetine, imipramina, venlafaxina
<b>Anticonvulsivantes</b>	gabapentina, lamtrigina, prégabalina
<b>Canabinoides</b>	ácidoajulémico, canabis, $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol/canabidiol, dronabinol, nabilone
<b>Anestésicos locais</b>	bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína5% ,ropivacaína.
<b>Outros</b>	clonidina, cetamina, nefopam, neostigmina, paracetamol.

\* Inibidores selectivos da COX-2

Na impossibilidade de tratarmos todos estes fármacos com o pormenor que merecem, como já foi dito anteriormente, referiremos agora sem grande preocupação de enquadramento, apenas aqueles que mostraram algum desenvolvimento nos últimos anos sob qualquer aspecto (farmacodinâmico, farmacocinético, modalidade de administração,

interacções, efeitos adversos ou outro) por alterações que justificaram a tentativa de optimização do seu uso.

## 2.1. Analgésicos de Acção Central Não Opiáceos

### a. Paracetamol ( acetaminofeno )

O paracetamol, um dos fármacos mais importantes no tratamento da dor ligeira a moderada, quando não são necessários anti-inflamatórios, tem um mecanismo de acção pouco conhecido, aceitando-se hoje que, além do envolvimento do sistema serotoninérgico possa inibir a COX-3 no sistema nervoso central (Bonnetfont et al. 2003). É frequentemente utilizado na dor pós-operatória e na dor cancerígena associado a outros analgésicos mais potentes., sendo também eficaz e bem tolerado na dor ligeira a moderada (Guindon et al.2007). Pode ser associado a AINE's e opiáceos, uma vez que não apresenta os efeitos adversos renais ou cardiovasculares que caracterizam estes fármacos. Numa revisão de Romsing et al.(2002) os autores dão conta de que a associação de paracetamol por via rectal ou por via parentérica com um AINE se mostrou superior ao paracetamol isolado no controlo da dor pós-operatória. Todavia, não encontraram evidência de superioridade da associação relativamente ao AINE isolado, para alívio do mesmo tipo de dor..

Um outro estudo demonstrou que, na dor pós-operatória, o paracetamol ( mínimo 1g ) combinado com um AINE exerce um efeito analgésico comparável ao do AINE; por outro lado, o anti-inflamatório parece ser capaz de um controlo superior da dor, tudo dependendo do tipo de cirurgia (Hyllested et al.2002). O paracetamol quando combinado com a morfina e administrado por infusão controlada pelo doente, permite uma redução significativa do opiáceo, e reduz a incidência de efeitos adversos deste analgésico no período pós-operatório (Remy et al.2005)

As propriedades farmacocinéticas do paracetamol possibilitaram o seu uso por via intravenosa em combinação com opiáceos e outros analgésicos na designada analgesia multimodal, que envolve o recurso a diferentes tipos de analgésicos e locais de administração, proporcionando um alívio superior da dor com redução da dosagem e dos efeitos adversos (Guindon et al. 2007, ao mesmo tempo que melhora a qualidade da analgesia no cancro e no pós-operatório (Elia et al. 2005).

Um pró-fármaco do paracetamol, o propacetamol, administrado por via venosa a adultos, combinado com a morfina em substituição do ceterolac ( AINE ) no período pós-operatório permitiu a redução do consumo de morfina até cerca de 46 %, em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica major (Remy et al. 2005). Foi recentemente desenvolvida uma outra forma intravenosa de paracetamol, o perfalgan™, equivalente ao propacetamol, mas melhor tolerado durante a administração.

O custo reduzido e a sua eficácia na dor aguda, desde que não seja ultrapassada a dose diária de 4g ( 1g cada 6horas), para evitar os sintomas precoces de agressão hepática (náuseas,

vómitos, diarreia e dor abdominal) e uma boa relação benefício/risco fazem do paracetamol um analgésico de base na rotina diária.

#### b . Nefopam

É um analgésico de acção central, não opiáceo, que actua a nível espinal e supra-espinal (Piercey, Schroeder, 1981) e é um inibidor da recaptção das monoaminas (Girard et al., 2006). Fármaco potente, pode ser usado na clínica para melhorar a eficácia dos analgésicos opiáceos no pós-operatório, com redução de 20 a 50 % das necessidades de morfina. Foi demonstrado que a administração precoce de nefopam, durante a fase peri-operatória, melhorava significativamente a analgesia pós-operatória (Du Manoir et al. 2003). Não possui actividade antipirética, nem interfere com as funções respiratória ou homeostática. Tem sido descrito um efeito sinérgico entre o nefopam e o cetoprofeno (Delage et al., 2005). O efeito antinociceptivo do nefopam pode ser explicado pela activação da via descendente inibitória serotoninérgica e pela sua actividade anti-hiperálgica, por modulação da transmissão glutamatérgica ( Verleye et al., 2004). Não se encontra comercializado em Portugal.

## 2.2 Opiáceos. Avanços neste grupo

#### a. Morfina

Os metabolitos da morfina, morfina-6-glucuronido ( M6G ) e morfina-3-glucuronido ( M3G), têm sido alvo de estudos aturados pela sua grande contribuição para os efeitos clínicos, na sequência da administração de morfina. Mostram grande eficácia como analgésicos, mantendo, contudo, os riscos indesejados dos opiáceos, nomeadamente a depressão respiratória e as náuseas. A M6G tem características que levaram a admitir poder tornar-se um bom substituto para a morfina, pela elevada potência e melhor perfil de efeitos adversos. A M3G não é analgésica mas a responsável pelo desenvolvimento de tolerância (Wittwer and Kern ,2006 ).

A M6G é formada durante o metabolismo da morfina, pela isoenzima UGT2B7 e apresenta maior efeito analgésico do que a morfina se for administrada por via intratecal. Atravessa muito lentamente a barreira hemato-encefálica, parecendo ser este o principal aspecto que distingue a M6G da a morfina administrada por via sistémica. Os efeitos do M6G são influenciados por variantes no gene que codifica os receptores opióides  $\mu$ , particularmente no allele A 118G do gene OPRM1. A presença deste alelo está associada à diminuição da eficácia.

#### b. Oximorfina

A dor crónica não maligna e maligna constituem um problema comum que afecta milhões de indivíduo sem todo o mundo. Muitos destes doentes necessitam de analgésicos opiáceos para obter um alívio adequado da dor que não consegue resolver com AINEs. A oximorfina é um agonista dos receptores opióides  $\mu$ , que proporciona o alívio imediato da dor. A oximorfina é mais lipossolúvel do que a morfina, o que lhe confere um início de acção mais rápido, com

uma duração da acção de cerca de 4 a 6 horas, no alívio imediato e cerca de 12 horas nas formas mais retardadas. Este opiáceo proporciona um alívio excelente da dor intensa, com os efeitos secundários dos opiáceos. A oximorfina oral é um fármaco que proporciona uma nova opção terapêutica médica.

A oximorfina está contraindicada em doentes com insuficiência hepática moderada a grave e, em insuficientes renais, a sua biodisponibilidade aumenta, pelo que nestes casos tem de ser administrada cautelosamente, bem como quando se associa a outros depressores do SNC e em doentes com patologias respiratórias ( Foral et al., 2007 )

#### c. Metadona

A metadona além de ser um agonista potente dos receptores  $\mu$ , também bloqueia os receptores NMDA do glutamato e os transportadores das monoaminas. Estas propriedades, não ligadas a acção sobre receptores opiáceos, podem ajudar a explicar a sua capacidade para aliviar as dores difíceis de tratar (neuropática, do cancro), em especial quando já falhou um tratamento anterior com morfina, sendo por isso considerada como um fármaco de 2ª linha. Quando surge tolerância ao efeito analgésico ou se desenvolveram efeitos intoleráveis com o uso de doses crescentes de morfina, a passagem para a metadona proporciona uma analgesia superior em 10-20% à equivalente à dose diária de morfina.. Como analgésico tem uma elevada biodisponibilidade oral, uma longa duração de acção e ausência de metabolitos activos; requer administrações a intervalos de 8 horas e, devido à farmacocinética intensamente variável e semi-vida longa (25-52 horas), a administração deve ser estreitamente vigiada para evitar os efeitos adversos potencialmente perigosos , em especial a depressão respiratória (Schumaker et al. 2007)

#### d. Tramadol.

O tramadol é um agonista  $\mu$  parcial que favorece a função da via espinhal inibitória descendente, inibe a recaptção da serotonina e da noradrenalina, além de estimular a libertação pré-sináptica de serotonina, pelo que só é parcialmente antagonizado pela naloxona. É eficaz nas dores agudas, incluindo as pós-operatórias de fraca ou moderada intensidade com eficácia equivalente à da petidina (Shamin et al. 2006).

. A toxicidade inclui convulsões, pelo que é contraindicado nos indivíduos com história de epilepsia ou em associação com fármacos que baixam o limiar convulsivante. Pode causar cefaleias, zumbidos e sonolência, náuseas e vômitos com menor frequência que a morfina, podendo estes últimos ser muito incómodos quando usado por via intravenosa no pós-operatório e com repercussões negativas na alta precoce do doente (Tavares, 2006). Não tem efeitos respiratórios ou cardiovasculares. Pode ser usado como adjuvante de um agonista opiáceo na dor neuropática crónica, uma vez que a sua acção analgésica é largamente independente do receptor  $\mu$ .

O tramadol em monoterapia é eficaz na dor crónica, incluindo a de origem neoplásica, com a vantagem de não originar obstipação. Na escalada terapêutica da dor, em doentes com neoplasias, o tramadol deve ser instituído antes dos opiáceos. Associado ao paracetamol é

eficaz nos pacientes com lombalgias. Esta associação é tão eficaz quanto a associação de paracetamol com hidrocodona, no alívio da dor aguda músculo-esquelética (Hewit et al. 2007). Não se recomenda o seu uso em doentes epiléticos ou em associação com fármacos que baixam o limiar convulsivante. Constitui uma alternativa aos outros opiáceos e pode ser administrado por via oral ou intravenosa.

#### e. Remifentanilo

É um análogo do fentanilo, agonista dos receptores  $\mu$  com início de acção rápido e duração de acção curta, administrado por via intravenosa, para controlo da dor do pós-operatório em cirurgia cardíaca (Kucukemre et al., 2005). Pode ainda ser usado para analgesia controlada pela mulher em trabalho de parto, quando não é possível o recurso a técnicas regionais, situação em que se mostrou superior à petidina (Blair et al., 2005).

#### f. Alvimopan

O alvimopan **não é um analgésico**. É um derivado N-substituído trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxi fenil)piperidina, antagonista do receptor opióide  $\mu$ , de acção periférica, com reduzida absorção intestinal, pela dimensão e a polaridade da molécula, que também impedem a travessia da barreira hemato-encefálica. Estimula a motilidade e a secreção digestiva sem comprometer a analgesia (Bourdonnec et al., 2008). A sua introdução recente no mercado veio ajudar a resolver um dos efeitos adversos mais frequentes que surge durante o tratamento de uma dor crónica, a obstipação relacionada com os opiáceos que decorre da activação dos mesmos receptores no sistema nervoso entérico, fazendo diminuir a motilidade GI. Esta manifesta-se por um atraso do esvaziamento gástrico, dilatação abdominal e dor abdominal. Persistentes. Para muitos pacientes estes efeitos secundários podem limitar as doses analgésicas. Não existia uma terapia útil para a disfunção intestinal induzida pelos opioides. O tratamento da obstipação era feito com laxantes e emolientes, insuficientes para restaurar o trânsito, podendo até complicar-se por uma cólica intestinal ou dilatação abdominal. Este fármaco é administrado por via oral e é seguro. Ao fim 3 semanas de terapia com Alvimopan, os indivíduos que têm disfunção intestinal induzida pelos opioides, desde o início do tratamento, são capazes de restaurar os movimentos intestinais, sem o compromisso da analgesia em pacientes com dor não cancerígena.

### 2.3 Avanços com Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os inibidores da COX-2 (Coxibes) foram desenvolvidos na tentativa de inibir a síntese de prostaglandinas induzidas no local de inflamação, sem afectar a COX-1 no aparelho digestivo, rins e plaquetas. Ligam-se de forma selectiva e bloqueiam o local de acção da COX-2, de modo mais eficaz do que a COX-1. Têm efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios semelhantes aos dos AINEs não selectivos apenas com cerca de metade dos efeitos adversos gastrointestinais. Nas doses usuais não têm impacto na agregação plaquetar, pelo que não



oferecem os efeitos cardioprotectores dos AINEs não selectivos. Porque a COX-2 é constitutivamente activa a nível renal, as doses recomendadas são origem de toxicidade real semelhante às associadas aos compostos não selectivos. Os compostos aceites actualmente são o celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe e o parecoxibe. Outros, como o rofecoxibe e o valdecoxibe foram retirados respectivamente por reacções cardiovasculares e cutâneas graves (Ott et al., 2003). Os coxibes podem produzir analgesia na dor aguda, moderada e intensa.

O celecoxibe é 10-20 vezes mais selectivo da COX-2 do que da COX-1. é tão eficaz quanto os outros AINEs na artrite reumatóide e osteoartrite, mas é causa de menor número de ulcerações digestivas. Pode causar erupções por ser um derivado sulfamídico e pode, em alguns doentes originar interacção com a varfarina por ser metabolizado via CYP2C). Têm sido ainda documentados como efeitos adversos, edemas e hipertensão.

O etoricoxibe é um coxibe de 2ª geração com elevada selectividade para a COX-2, extensamente metabolizado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 e excretado por via renal, com uma semi-vida de 22 horas. Está aprovado para a osteoartrite, artrite gotosa e dores músculo-esqueléticas, com uma única dose diária, devendo vigiar-se a função hepática.

O parecoxibe é útil como adjuvante dos opiáceos na anestesia multimodal, no tratamento da dor pós-operatória, mas não em cirurgia cardiovascular (Nussmeier et al., 2006). O uso destes analgésicos continua sob vigilância, em particular nos doentes de risco cardiovascular, devendo restringir-se o seu uso aos doentes que não respondam aos AINEs, que tenham um risco aumentado de complicações gastrointestinais, e com risco cardiovascular (Sciulli et al., 2005).

Os AINEs são menos potentes que os opiáceos para o tratamento da dor, mas alguns têm capacidade de poupar opiáceos (em 30-50%) e melhorar a analgesia quando são administrados concomitantemente com a morfina em PCA. Por outro lado, numa meta-análise Marret et al. (2005) mostraram que os AINEs reduzem as náuseas e vómitos em 30% e a sedação em 29%, mas não afectaram o prurido, a retenção urinária e a depressão. Em analgesia pré-emptiva não evidenciaram qualquer benefício analgésico quando comparados com a administração pós-incisional (Power, 2005).

A escolha de um AINE requer um balanço da eficácia, da relação custo/benefício, segurança e numerosos factores pessoais ( outros fármacos que estão sendo usados, presença de doença concorrente, não cumprimento da terapêutica, cobertura do seguro médico) com a certeza de que não existe um AINE melhor para todos os doentes. Todavia um ou dois podem ser os melhores para um doente específico (Furst & Ulrich, 2006).

## 2.4 Adjuvantes dos Analgésicos

### a. Cetamina

É um análogo da fenciclidina que produz um estado anestésico dissociativo caracterizado por catatonia, amnésia e analgesia com ou sem perda da consciência. O mecanismo de acção está

associado ao bloqueio dos efeitos do glutamato nos receptores de N-metil-D-aspartato. É muito eficaz na dor neuropática, mesmo com doses baixas por via subcutânea ou intravenosa, mesmo em doentes que não respondem no início da infusão (Viesser & Schug, 2006).

Um creme com 1% de cetamina e 2% de amitriptilina, mostrou-se ser eficaz no tratamento da dor neuropática periférica (Lynch et al., 2005). O uso da cetamina em infusão também mostrou ter sucesso na dor do cancro intratável num doente em ambulatório (Chung et al., 2007). Para o tratamento da dor perioperatória e pré-operatória a administração epidural de uma dose baixa de cetamina combinada com midazolam mostrou ser mais eficaz no alívio da dor pós-operatória do que a cetamina em monoterapia (Wang et al., 2006).

Administrada por via intravenosa durante a anestesia em adultos reduziu a intensidade da dor no pós-operatório até 48 horas, diminuiu o consumo de morfina nas primeiras 24 horas e retardou o momento do pedido do primeiro analgésico de recobro. (Elia & Tramèr, 2005). Não obstante, os autores desta meta-análise consideram ser necessária uma análise mais aprofundada dos êxitos da cetamina.

#### b. Antidepressores

Os antidepressores representam um complemento farmacológico de 1ª linha na dor neuropática, mais especificamente os antidepressores tricíclicos (ADT). Estes fármacos têm como mecanismo de acção inibição não selectiva da recaptação de noradrenalina e serotonina. Existem novas evidências que sugerem que os ADTs podem bloquear os canais de sódio, o que poderá contribuir para a sua eficácia antihiperálgica (Dick et al., 2007). Apesar da eficácia da amitriptilina no alívio da dor neuropática, os seus efeitos adversos, tais como sedação, confusão mental, visão desfocada, hipotensão postural e outros, limitam o seu uso e constituíram razões pelo seu abandono pelos pacientes que apresentavam tais sintomas.

A venlafaxina, um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, sem actividade sobre os receptores colinérgicos muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos  $\alpha_1$  (os responsáveis pelos efeitos adversos dos ADTs) tem eficácia no tratamento da dor neuropática crónica e pode ser comparada com a imipramina no tratamento da dor na polineuropatia (Sumpton and Moulin, 2001; Sindrup et al, 2003). A duloxetina, um inibidor selectivo da recaptação da serotonina e noradrenalina, tem actividade semelhante, com menor toxicidade e tem evidenciado uma acção útil na dor da neuropatia diabética (Davis, 2007), bem como o bupropion (inibidor da recaptação da dopamina e noradrenalina (Sindrup et al. 2005).

#### c. Anticonvulsivantes

O mecanismo de acção dos anticonvulsivantes no alívio da dor aguda e crónica não é bem conhecido, embora alguns ensaios clínicos tenham demonstrado eficácia analgésica, um efeito poupador de opiáceos e melhoria funcional no pós-operatório (Gilson, 2006).



A carbamazepina e a fenitoína foram os primeiros anticonvulsivantes utilizados no combate à dor na neuropatia diabética e na nevralgia do trigémio. Considerando os efeitos adversos significativos, foram substituídos nestas afecções pela gabapentina e prégabalina que actuam ao nível da subunidade  $\alpha_1\delta$  dos canais de cálcio dependentes da voltagem, diminuindo a libertação do glutamato. Têm sido eficazes no alívio da dor neuropática e na nevralgia pós-herpética

Muitos estudos laboratoriais sugerem que ambos conseguem inibir a hiperalgesia e alodinia provocadas por várias patologias neurais, incluindo traumatismos periféricos.. A gabapentina combinada com morfina tem maior eficácia no alívio da dor neuropática crónica e com doses menores (Vadalouca et al. 2006)

A lamotrigina que bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem e inibe a libertação de glutamato, tem eficácia na nevralgia do trigémio, na neuropatia dolorosa periférica da diabetes e no alívio da dor após AVCs (Dick et al, 2007).

A gabapentina e a pregabalina parecem constituir uma alternativa aos inibidores da COX-2, na gestão da dor perioperatória. Um estudo controlado com placebo, tendo como objectivo testar a hipótese de que a gabapentina poderia produzir a mesma redução da dor que o rofecoxibe, no período pós-operatório englobou 100 pacientes que foram submetidas a histerectomia abdominal. As participantes foram distribuídas aleatoriamente por 4 grupos de tratamento: 1) um grupo controlo recebeu cápsula de placebo e morfina i.v. antes e até 2 dias depois da cirurgia. 2) outro grupo recebeu rofecoxib 50 mg/d PO e cápsulas de placebo antes e depois da cirurgia. 3) outro grupo recebeu gabapentina 1,2 g/d PO e placebo antes e depois da cirurgia. 4) os que integravam o 4º grupo receberam uma combinação de rofecoxibe 50 mg/d e gabapentina 1,2 g/d PO antes e depois da cirurgia. A técnica anestésica foi uniformizada e a avaliação pós operatória incluiu um escala verbal para a dor e sedação, que incluem perguntas tais como: a) uso de morfina iv, b) avaliação da qualidade da recuperação, c) recuperação da função intestinal, d) início da actividade normal. Quanto aos resultados obtidos, a dor pós-operatória foi francamente reduzida, nos 3 grupos que tratados com analgésicos. Em comparação com o grupo controlo( pacientes que fizeram morfina para controlo da dor), os 2 outros grupos tratados com analgésicos também apresentaram uma redução significativa da dor até 30 h após a cirurgia. A gabapentina ( 1,2 g/d PO ), parece ser uma alternativa muito aceitável ao rofecoxibe ( 50 mg/ PO ) como adjuvante da morfina no controlo da dor pós-operatória.

#### d. Anestésicos locais

O bloqueio contínuo de um nervo periférico a médio ou a longo prazo é uma das modalidades para controlar uma dor localizada. Também reduz as náuseas e os vômitos e aumenta a satisfação do paciente., além de possibilitar a reabilitação e reduzir a incidência de síndromas de dor crónica no pós-operatório (Boezaart, 2006).

A **lidocaína** a 5 % em formulação transcutânea, pode aliviar a dor localizada na nevralgia pós-herpética.

Combinações de anestésicos locais com outros adjuvantes, como a morfina, clonidina, ceterolac ou cetamina podem ser realizadas com grande eficácia. A morfina ( 0-1 mg ) associada à **bupivacaína**, proporciona uma analgesia de longa duração depois de uma artroscopia ao joelho e a combinação de bupivacaína e cetamina revelou ser superior à analgesia com cetamina isolada na cirurgia do joelho (Guindon, 2007).A levobupivacaína tem substituído a bupivacaína por apresentar maior margem de segurança em relação às acções tóxicas centrais e cardiovasculares.

A infiltração dos bordos da incisão,de uma ferida ou intra articular com anestésicos locais, com ou sem o uso de infusão contínua com catéteres por via subcutânea, tem sido alvo de estudo (Harvey et al.,2004). Comparando a eficácia do controlo da dor, em pacientes que foram submetidos a infiltração na ferida com ropivacaina 0,75% ou lornoxicam ( AINE ) ou a sua associação , no controlo da dor pós- cirurgia tiroideia ( Karamanlioglu et al. 2005) ), os autores comprovaram que a infiltração na ferida com a combinação entre ropivacaina e lornoxicam ( 8 mg ) permitia uma melhoria substancial da dor pós-operatória e conforto do paciente, além de diminuir a necessidade de opiáceos, quando comparada com a utilização isolada de qualquer dos fármacos

Um outro estudo, avaliou a eficácia da infusão subacromial de **ropivacaina** (0,2% )por PCA vs soro fisiológico para o tratamento da dor pós-operatória, após cirurgia artroscópica do ombro. Foi demonstrado que a infusão subacromial de ropivacaina proporciona o controlo activo da dor pós-operatória ( Harvey et al, 2004).

Por algumas décadas a bupivacaína foi o anestésico local de primeira escolha para o alívio da dor. Actualmente existe alguma evidência na literatura, sugerindo que a ropivacaína quando é administrada em concentrações equipotentes, produz um menor bloqueio motor do que a bupivacaina. A mais recente utilização de anestésicos locais, utilizados para a analgesia no trabalho de parto é a levobupivacaina. Tem uma potência idêntica à da bupivacaina, é cerca de 30% menos tóxica e tem uma maior duração da acção no tecido neuronal. ( Campbell et al.2006).

#### e. Canabinoides

Os canabinoides (naturais: $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol/canabidiol e um análogo, o nabilone) poderão constituir ainda um novo grupo de agentes para ajudar no combate à dor, tendo emergido como uma alternativa atractiva ou como suplemento dos opiáceos para estados de dor crónica. Contudo, no homem, a activação dos receptores canabinoides está associada a efeitos psicotrópicos, impedimento temporário da memória, e dependência, que são uma consequência dos efeitos destes compostos nos circuitos cerebrais. O maior desafio para a exploração clínica das propriedades analgésicas dos canabinoides é conseguir derivados e estratégias que reduzam os efeitos adversos nas funções cognitivas, afectivas e motoras, mantendo a acção analgésica. Os efeitos biológicos destes compostos são mediados por ligação a receptores de tipo I ( CB1 ), que se localizam à periferia e de tipo 2 (CB2), centrais, que activam proteínas G i/o inibitórias. Alguns representantes modulam a actividade de canais iónicos, incluindo potenciais receptores transitórios (TRP) e canais de potássio que estão implicados na modulação do processamento da dor, mas a modulação canabinérgica da dor e

analgésia são ainda incertos. Estudos em ratinhos “Knockout global” confirmaram o envolvimento dos receptores CB1 e CB2 na analgesia induzida, mas não revelaram o local de acção. O bloqueio dos receptores CB1 a nível periférico, preservando a expressão dos mesmos no sistema nervoso central, está sendo analisado agora em ratinhos geneticamente modificados com dor inflamatória e neuropática.

O bloqueio do nociceptor específico CB1 ( um tipo de receptor expresso nos terminais periféricos dos nociceptores para os canabinoides ) induz analgesia, o que deveria permitir o desenvolvimento agonistas periféricos dos CB1 com acções analgésicas, desprovidos de efeitos psicotrópicos. Até que este objectivo seja alcançado, a administração destes agentes ao homem será sempre aceite com relutância.

### 3. Novas modalidades de administração de analgésicos

Tão importante como a aquisição de novos analgésicos potentes e sem efeitos adversos graves, que tardam a aparecer, o desenvolvimento recente de outros métodos de administração além dos tradicionais, para fármacos que já deram provas da sua eficácia, trouxe uma melhoria notável no alívio de doentes com dor aguda ou crónica de natureza inflamatória, neuropática, pós-operatória ou de origem cancerosa, com uma satisfação superior do doente.

“As novas abordagens para o controlo da dor peri-operatória foram realizadas com o objectivo de melhorar o perfil benefício/risco de vários agentes, aumentar a consistência do controlo da dor, tendo em consideração a variabilidade individual nas respostas à dor e aos analgésicos e evitar períodos de alívio ineficaz da dor” (Polomano et al.,2008).

Nas novas **formas de administração** para controlo da dor analisaremos as seguintes modalidades:

- a. PCA intravenoso (IV)
- b. PCA IV por Delegação
- c. Administração intratecal e sistemas de libertação de morfina epidural de libertação prolongada
- d. Administração transdérmica e iontoforese transdérmica
- e. Analgesia transmucosa oral
- f. Pulverização nasal ou sublingual
- g. Sistemas de libertação de aerossóis

- h. Bloqueio de nervos periféricos
- i. Morfina epidural de libertação prolongada

a. PCA intravenoso (IV)

Além da **via intravenosa**, já habitualmente usada para administração intermitente ou sob a forma de infusão temporária de opiáceos, estes analgésicos podem ser injectados com o concurso de um infusor adequado, possibilitando uma “**pain-controlled analgesia**” (PCA) ao doente, por **auto-controlo do ritmo de consumo** do fármaco, de acordo com a intensidade da dor. Está associada com uma grande segurança e dá grande satisfação ao doente em comparação com a analgesia parenteral convencional. É um método preferido para o controlo da dor pós-operatória e, na dificuldade de acesso venoso o PCA pode administrar-se por via subcutânea por iontoforese (ver adiante a iontoforese transdérmica). Deste modo, analgésicos como o paracetamol, parecoxibe, nefopam, tramadol, remifentanilo, meperidina (petidina) e cetamina têm sido administrados por esta nova modalidade (Guindon et al. 2007).

Embora o PCA seja considerado o “padrão de ouro” para o tratamento da dor aguda, existem alguns problemas com o seu uso: o doente deve ser fisicamente capaz de se auto-administrar quando necessário, o infusor deve ser pré-programado para prevenir efeitos adversos por medicação excessiva; a depressão respiratória, com uma incidência de 0,19% a 5,2%, pode aumentar com o uso de infusões contínuas conjugadas com doses extras quando a dor exacerba. Utilizado de modo correcto o PCA IV está associado a um risco mínimo de sedação e hipoventilação quando comparado com a administração intermitente, pela enfermeira, por IV ou IM de doses de opiáceos. (Polomano et al. 2008)

b. PCA IV por delegação

É uma variante da PCA IV. . A **analgesia por delegação** refere-se à activação autorizada da bomba de infusão do analgésico por outra pessoa, além do doente. A importância de uma analgesia adequada para todos os doentes no contexto peri-operatório, levou a que em algumas Instituições se permita que agentes autorizados (um membro da família ou enfermeira responsável pelo doente) forneçam doses analgésicas a doentes que estão incapazes de activar o seu próprio aparelho PCA, prestando uma ajuda valiosa. Para ser seguro e eficaz há que assegurar que o agente seja educado e ensinado a identificar quando deve dar nova dose ao doente, conhecer as atitudes a tomar em caso de mau funcionamento do aparelho, a observação de efeitos adversos tais como sedação exagerada ou depressão respiratória e notificar os profissionais de saúde numa situação de emergência. (Wuhrman et al., 2007). Esta modalidade de administração é, potencialmente, uma técnica pouco segura.

c. Iontofores transdérmica

A **administração transdérmica** de fentanilo e buprenorfina remontam a alguns anos atrás (Zech, Lehman, 1995). Inicialmente foi proposta para alívio da dor crónica, mais especificamente para a dor cancerígena. Hoje é usado em diferentes tipos de dor, à excepção

da dor aguda pós-operatória, porque as concentrações terapêuticas obtêm-se entre 12 a 32 horas após a aplicação do fentanilo. Para contornar esta situação foi desenvolvida uma técnica de administração que permite a libertação de moléculas carregadas através da pele intacta, utilizando uma corrente eléctrica de baixa intensidade e cloridrato de fentanilo, na forma de gel, que funciona como ânodo, um cátodo composto por um hidrogel inerte, um microprocessador, uma bateria, um díodo emissor de luz (LED) e um botão para a libertação do fármaco (Fig 2 ).O sistema transdérmico controlado pelo doente, “Patient-controlled transdermal System”(PCTS) fica ligado à pele da parte superior externa do braço ou no torax com um adesivo. Quando o doente calca o botão, uma corrente imperceptível permite ao fentanilo difundir-se rapidamente através da pele para a circulação sistémica e se obtenha uma concentração ideal para controlo da dor pós-operatória. Numerosos ensaios clínicos provaram ser equivalente à morfina intravenosa PCA. Este novo aparelho é preferido pelo doente, pela maior simplicidade técnica .Além disso, existe ainda a vantagem de o fentanilo, com esta técnica, não se acumular no tecido celular subcutâneo (Koo, 2005; Guindon, 2007).

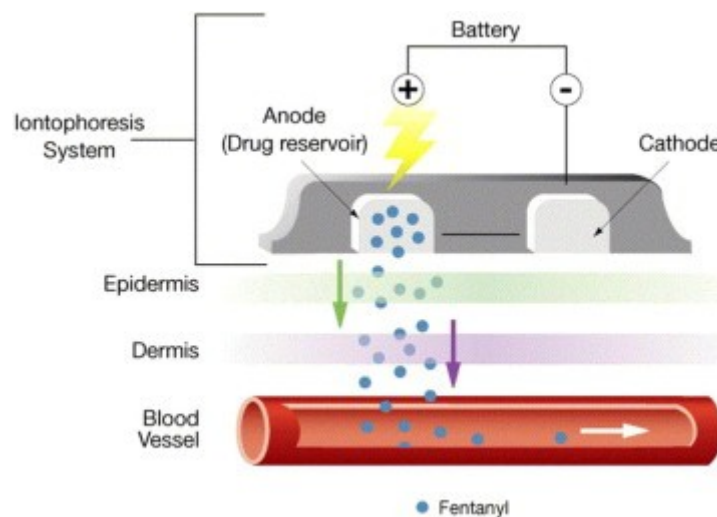


Fig. 1: Sistema transdérmico com iontoforese para administração de fentanilo (Miaskowski, 2005)

#### d. Administração intratectal

A analgesia intratectal tem surgido como opção terapêutica para o alívio da dor em pacientes, em que as outras formas terapêuticas já não são eficazes, nem como em doentes que a analgesia adequada em doses altas enterais ou parenterais, mas com efeitos secundários graves. A infusão intratectal de analgésicos tem vindo a aumentar desde 1980 para o tratamento da dor persistente. As evidências de sistemas implantáveis para infusão intratectal de curta duração, são boas, tanto para a dor neuropática, como para a dor maligna, no entanto para períodos mais longos, já não é tão eficaz. Futuros estudos têm de ser feitos para melhor se poder definir o papel da terapia analgésica intratectal, na dor persistente. Tentar perceber quais as associações mais convenientes, para o tipo de dor ou subpopulações e pacientes. Novas combinações intratectais de analgésicos, tais como a clonidina e a gabapentina são promissoras.

#### e. Analgesia transmucosa oral

Administração transmucosa oral é uma alternativa para o citrato de fentanilo, na dor avançada em pacientes com neoplasias e já estabilizados com terapia médica. O processo recorre a nova formulação que incorpora o opiáceo num “chupa-chupa” e possibilita a sua absorção através da mucosa bucal durante 15 minutos. Cerca de 15% da substância é absorvida de forma imediata, em 5 minutos, permitindo um alívio quase instantâneo. Os restantes são deglutidos pelo doente e absorvidos lentamente pela mucosa gástrica ou metabolizados. A biodisponibilidade é da ordem dos 50%. Além do início de acção muito rápido, tem curta duração, boa tolerância, de fácil utilização, seguro, com efeitos adversos típicos de qualquer opiáceo, não suscitando, por norma, grandes preocupações : náuseas, vômitos, sonolência, cefaleia e prurido. Surgem só em terapias continuadas e consegue-se um alívio continuado da dor ao fim de 3 dias de tratamento.. A dose em média é a de 400- 600 µg por toma, obtendo-se um efeito muito satisfatório, na dor irruptiva.

A dor irruptiva que corresponde a uma exacerbação da dor oncológica e se manifesta por várias crises diárias de intensidade muito elevada surge de modo espontâneo em 60 % dos casos (dor idiopática ) mas pode ser desencadeada por tosse, um simples movimento ou por insuficiência dos fármacos administrados ( Cánovas, 2009) O tratamento deve ser adaptado à causa que lhe deu origem (tosse, um determinado movimento, etc ). O citrato de fentanilo transmucosa oral é um fármaco de eleição para a dor irruptiva em doentes do foro oncológico e na dor neuropática... O aparecimento deste e de outros fármacos dirigidos à dor crónica traduziu-se numa melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes. O citrato de fentanilo por via transmucosa oral é um dos fármacos mais eficazes de entre os disponíveis na actualidade, pelas suas propriedades físico-químicas e pela rapidez de absorção e de acção (Collado, Torres, 2008).

#### e. Pulverização nasal e sublingual

Outra forma de controlo da dor pode ser conseguida pela **pulverização nasal**. Esta técnica foi investigada para o fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, petidina, diamorfina e butorfanol, permitindo analgesia em diferentes condições de dor e pode mesmo ser tão eficaz como nas administrações intravenosas, porque oferece uma biodisponibilidade razoável, por evitar o metabolismo hepático de 1ª passagem , ao ser absorvido directamente pela mucosa nasal. Além de eficaz, não é invasiva e é de uso fácil.. Existe ainda uma forma de **pulverização sublingual**, que só foi usada para o cloridrato de oxicodona, com alívio rápido da dor num modelo animal (Striebel et al., 1996) mas ainda não optimizada para uso humano, embora tenha sido avaliada para o fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, meperidina e diamorfina (Al-Ghananeen et al., 2006). Alguns estudos avaliaram o método para o Δ9-tetrahidrocanabinol combinado com canabidiol, tendo-se verificado que, nesta forma, os canabinóides produzem analgesia nas dores crónica, neuropática e da esclerose múltipla (Rog et al., 2006; Guindon, 2007)..

#### g. Sistemas de libertação em aerossóis

Alguns opiáceos podem ser intensamente absorvidos a partir da árvore respiratória, proporcionando um perfil farmacocinético favorável ao alívio da dor (Masood, Thomas,



1996). O desenvolvimento do dispositivo AERx<sup>®</sup>, com um **sistema de libertação** do fármaco **em bolus** de um **aerossol** (morfina ou fentanilo) para a periferia dos pulmões, leva à absorção rápida para a circulação sistémica. Os dois analgésicos inalados após libertação a partir deste dispositivo, proporcionam um alívio da dor aguda, em particular na dor do cancro (Boyle et al., 2000). A encapsulação do fentanilo em **liposomas** tem a capacidade de controlar a captação do fentanilo pelos pulmões, providenciando assim a libertação prolongada do opiáceo (Hung et al., 1995).

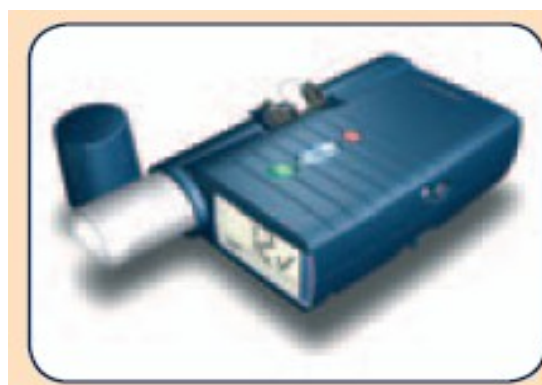


Fig 2: Dispositivo AERx<sup>®</sup>

#### h. Bloqueio de nervos periféricos

O bloqueio de nervos periféricos com um anestésico local, tipo bupivacaína ou ropivacaína, com duração de acção longa e tempo de latência aceitável é hoje muito utilizável, devido ao bloqueio profundo da condução nervosa e à facilidade com que se obtém insensibilidade dolorosa sem bloqueio motor, em concentrações baixas (Tavares, 2006). A duração média do bloqueio sensitivo é de 3-10 horas, dependendo da concentração usada e do local de administração. A duração é maior nos grandes nervos periféricos, como o plexo braquial, podendo atingir 12 horas ou mais, com recuperação completa da função neuronal., mas as infusões podem ser prolongadas. A possibilidade de se obter bloqueio sensitivo sem bloqueio motor, indica a bupivacaína nos bloqueios epidurais para analgesia do parto e tratamento da dor pós-operatória em alguns tipos de dor crónica.

Um ensaio clínico em que se associou 100 microg de clonidina com bupivacaína 0.375% prolonga a duração da analgesia pelo bloqueio do nervo na fossa poplitea. Neste grupo de 99 pacientes que estavam à espera para serem operados aos pés ou aos joelhos, referiram que a duração da analgesia foi prolongadaa significativamente, após o bloqueio do nervo na fossa poplitea e atribuiu-se à clonidina a potenciação da analgesia

A ropivacaína é outro anestésico local muito usado actualmente, com perfil idêntico ao da bupivacaína na latência e duração do efeito, mas menor toxicidade cardíaca e central. Em concentrações equipotentes às da bupivacaína, a ropivacaína teria menor bloqueio motor.

A levobupivacaína, difere da bupivacaína por apresentar uma margem de segurança maior em relação às acções tóxicas centrais e cardiovasculares.

A infiltração dos tecidos, intra-articular ou bloqueio nervoso com anestésicos locais com recurso a infusores por catéter subcutâneo, está sendo usado para obter analgesia contínua ou

intermitente. Consegue um excelente controlo da dor localizada, reduz o recurso à analgesia sistémica e a incidência de efeitos adversos (náuseas e vómitos). Pode ser utilizada em diversos tipos de cirurgia, possibilita a mobilização mais precoce e recuperação mais rápida do doente, alta hospitalar mais precoce com redução dos custos peri-operatórios (Evans et al., 2005; Polomano et al., 2008). Existem infusores portáteis que tornam possível o seu uso em casa do doente.

#### h. Morfina epidural de libertação prolongada (EREM)

A morfina em doses isoladas intermitentes por via epidural e as infusões contínuas epidurais de opiáceos ou anestésicos locais, com ou sem analgesia controlada pelo doente constitui um modo seguro e eficaz de combate à dor (Carvalho et al., 2005; Marret et al., 2007). Todos os modelos de analgesia epidural necessitam o concurso de um cateter que pode interferir com a actividade do doente e ser ponto de partida de infecção. O recurso ao uso de **liposomas** veio melhorar a libertação e o controlo da dor crónica, neuropática ou com origem cancerosa. A morfina epidural de libertação prolongada é uma formulação liposomal que consiste numa espuma com múltiplas vesículas lipídicas contendo morfina suspensas numa solução aquosa. Uma vez injectada, a reorganização da membrana dos liposomas permite a libertação da morfina por 48 horas no espaço epidural, podendo o cateter ser removido após administração. Este modelo de administração tem sido avaliado na substituição de articulações por próteses e na cirurgia abdominal inferior, tendo a EREM em dose única mostrado ser superior na analgesia e de efeito mais prolongado do que a morfina epidural. Apesar dos benefícios da EREM, os doentes poderão necessitar de suplementos de opiáceos para a dor incisiva e terapêutica da retenção urinária, mais comuns na cirurgia abdominal inferior. Recomenda-se manter a vigilância no cuidado destes doentes em particular se o cateter já foi retirado e se for um idoso, evitando a administração de sedativos e ansiolíticos, manter um acesso I.V durante 48 horas para eventual uso de emergência (Polomano et al., 2008). São necessários mais estudos para identificar quais as associações mais convenientes de analgésicos para os vários tipos de dor ou subpopulações de pacientes.

### 4. Novas abordagens para o tratamento da dor aguda

#### a. Analgesia multimodal ou analgesia balanceada

A base para esta modalidade de analgesia assenta na presunção de que a combinação de dois ou mais analgésicos com mecanismos de acção distintos para controlar a dor e reduzir as potenciais reacções adversas relacionadas com a analgesia (Kehlet & Dahl, 1993). Admite-se que a combinação de analgésicos possibilitaria a redução das doses dos agentes individuais envolvidos e, deste modo, os efeitos indesejáveis associados a cada um. Haveria, por outro lado, uma cobertura contínua da dor com menor sedação e melhoria do doente, com alta hospitalar mais precoce. A modalidade não inclui intervenções não farmacológicas usadas algumas vezes como adjuvantes durante a convalescença. É ainda limitado o número de ensaios clínicos, que necessitam aliás de uma melhor sistematização quanto aos fármacos intervenientes, para se poder ter uma ideia bem fundada acerca deste assunto.



### b. Analgesia pré-emptiva

A dor emptiva que corresponde a uma exacerbação da dor oncológica e se manifesta por várias crises diárias de intensidade muito elevada surge de modo espontâneo em 60 % dos casos (dor idiopática ) mas pode ser desencadeada por tosse, um simples movimento ou por insuficiência dos fármacos administrados ( Cánovas, 2009). O tratamento deve ser adaptado à causa que lhe deu origem (tosse, um determinado movimento, etc ). O citrato de fentanilo transmucosa oral é um fármaco de eleição para a dor irruptiva em doentes do foro oncológico e na dor neuropática. O aparecimento deste e de outros fármacos dirigidos à dor crónica traduziu-se numa melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes. O citrato de fentanilo por via transmucosa oral é um dos fármacos mais eficazes de entre os disponíveis na actualidade, pelas suas propriedades físico-químicas e pela rapidez de absorção e de acção (Collado, Torres, 2008).

Esta modalidade de analgesia refere-se à modalidade de utilização proposta para prevenir a hipersensibilidade dos nociceptores periféricos e aumentar a sensibilização dos neurónios no SNC. De facto, se impedirmos a condução neuronal nas fibras que transportam as sensações dolorosas para o SNC é possível evitar esta sensibilização do sistema nervoso com redução consecutiva da dor aguda e crónica (Wool & Chong,1993). A infiltração do local de intervenção cirúrgica com anestésicos locais, antes da incisão operatória, pode impedir a sensibilização central.

As técnicas pré-emptivas podem incluir: bloqueio em um ou mais locais nas vias nociceptivas (anestesia local, bloqueio regional, bloqueio epidural ou subaracnoideo) e o uso de fármacos (opiáceos, anestésicos locais e AINEs). Para ser eficaz a técnica deve ser multimodal, mantida e acompanhada de controlo da dor activa durante o período perioperatório (Redmond et al.,2003). Não obstante os dados pré-clínicos serem convincentes, os estudos clínicos têm desapontado em alguns aspectos , o que pode dever-se a realização inadequada, fármacos mal escolhidos, momento de utilização pouco conveniente, variabilidade na agressão dos tecidos ou diferenças na percepção pelos doentes (Polomano et al.,2008).

## 5. Novas estratégias analgésicas para a dor crónica

### a. Antagonismo das Sintetases das PGE2 (Receptor PGE2 EP1)

Recentemente foram identificados elementos de sinalização **para além da COX-2** na sequência do metabolismo do ácido araquidónico que parecem vir a oferecer, no futuro, uma grande diversidade de possíveis alvos terapêuticos. As PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, precursoras das prostaglandinas, uma vez formadas são de seguida processadas por isomerases específicas dos tecidos ou **sintetases** até prostaglandinas activas ( PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> , PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos, designados de forma colectiva por prostanoides) que actuam em receptores de tipo rodopsina acoplados à proteína G (GPCRs). Os inibidores da COX, que discriminam mal entre os diferentes prostanóides, interferem com a dor, mas também com muitas funções no organismo (gastrointestinal, renal, cardiovascular). As sintetases das prostaglandinas, mais do que as COX aumentam a diversidade de alvos potenciais, porque pelo menos 10 sintetases

das prostaglandinas terminais produzem 5 prostanóides biologicamente activos que, por sua vez, actuam em pelo menos 9 receptores, sem incluímos os variantes destes receptores (Zeilhofer and Brune, 2006). Já foram identificadas as funções fisiológicas de muitos destes efectores alguns dos quais constituem alvos para novos analgésicos. A caracterização de 3 sintetases da PGE e de 4 subtipos de receptores da PGE<sub>2</sub>, designados por receptores EP<sub>1</sub>-EP<sub>4</sub>, representam as grandes oportunidades na via da PGE<sub>2</sub>. Estudos em ratinhos geneticamente modificados ajudaram a esclarecer o papel destas proteínas na geração da dor patológica, sendo as mais promissoras a sintetase-1 da PGE microsomal (mPGES-1) e os receptores EP<sub>1</sub>/EP<sub>2</sub> ( Kamei et al., 2004). A identificação dos efectores da PGE<sub>2</sub> no sistema nociceptivo central e periférico acrescenta outro nível de complexidade ao sistema da PGE<sub>2</sub>. Está por esclarecer a razão pela qual estes efectores são muitas vezes expressos praticamente apenas no sistema nociceptor. Os antagonistas dos canais iónicos TRPV-1 e os canais de Na<sup>+</sup> resistentes à TTX podem tornar-se agentes anti-hiperálgicos a nível periférico e os facilitadores da neurotransmissão inibitória poderão reverter a desinibição da nocicepção espinal que ocorre nas doenças inflamatórias e neuropáticas. Trabalho de investigação em curso está procurando desenvolver antagonistas dos receptores EP<sub>1</sub> potentes, de elevada afinidade, com resultados animadores. ( Doré, 2006).

#### Prostaglandinas e Receptores na Sensibilização da Dor

A inflamação periférica induz a produção de prostanoides nos tecidos inflamados e no CNS e principalmente na medula espinal.. Ambos actuam como pró-nociceptivos e mediadores hiperálgicos, por aumentarem a resposta dos nociceptivos primários ou por alterarem o processo espinal. Alterações no processo espinal do sinal nociceptivo induz uma sensibilização central da dor, fenómeno este que se designa de alodinia, no qual, o estímulo que normalmente não é doloroso evoca dor.

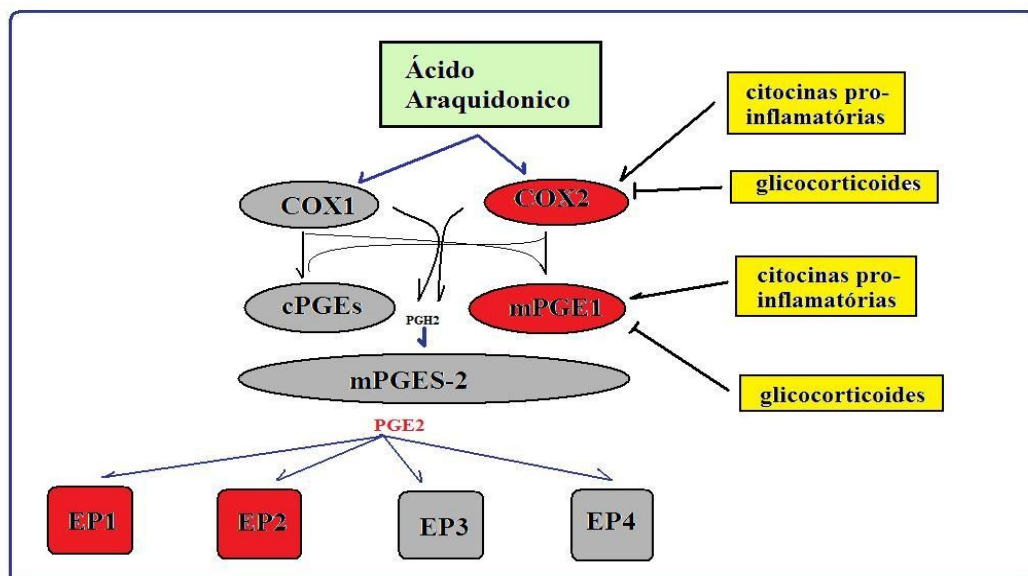
O papel individual dos prostanoides sobre a dor foi estudado mediante a injeção local dos mesmos. Muitos destes estudos mostraram um efeito pró-nociceptivo acentuado das PGE<sub>2</sub> após a injeção subcutânea ou intratectal, esta última para fazer chegar ao canal medular. As PGI<sub>2</sub> também têm uma forte actividade pró-nociceptiva, principalmente no PNS, ao passo que os resultados com PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> são mais ambíguos, embora apresentem algum efeito alodínico após injeção intratectal. No entanto este estudo apresenta algumas limitações, como por exemplo, os receptores dos prostanoides poderão ser expressos só depois da sensibilização, o que, origina falsos negativos. Outros estudos demonstraram que PGE<sub>2</sub> apresentam um papel dominante na sensibilização inflamatória central, tendo sido demonstrado serem as mais prevalentes no LCR e na medula espinal, por estarem associadas à indução da inflamação central.

A produção da dor faz-se mediante a ligação das prostaglandinas nos seus receptores específicos: as PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> actuam respectivamente nos receptores EP<sub>1</sub>- EP<sub>4</sub> e IP. Estes prostanóides não são muito importantes para a geração da dor aguda, no entanto, já têm grande relevância na geração da dor inflamatória.

O quadro que se segue tem por objectivo, mostrar sucintamente os fenótipos nociceptivos com mutações nas vias dos prostanóides ( Zeilhofer and Brune, 2006 )

**Quadro II**

Gene codificador	Fenótipo Nociceptivo	Fenótipo Anti-inflamatório	Outros fenótipos para efeitos adversos
EP1	Nocicepção baixa no teste do ác. Acético, sens. normal na placa quente ; redução da dor neuropática por lig. Nervo espinhal	Não há aumento da produção de macrófagos após tratamento com LPS, redução da artrite induzida por anticorpos	Baixa da pressão arterial sistólica e aumento da actividade da renina-angiotensina
EP2	Não há hiperalgia após inj. PGE <sub>2</sub> , recuperação da hiperalgesia, sem alt. da dor neuropática	Após injeção subcutânea de PGE <sub>2</sub> não há alteração inflamatória.	Diminui a fertilidade feminina, alterações da TA. Broncodilatação
EP3	Nocicepção baixa no teste do ác acético após tratamento com LPS. Não há alteração da sensibilidade nociceptiva após a injeção intratectal de PGE <sub>2</sub>	Diminui o edema induzido pelo AA	Aumenta a osmolaridade da urina após tratamento com indometacina, perda da PGE <sub>2</sub> e respostas febris induzidas pela IL1 $\beta$
EP4	Desconhecido	Diminuição da agressividade da artrite induzida pelo anticorpo do colagénio	Ductus arteriosus patente
Receptor IP	Diminui nocicepção no teste do ác acético. Não há sensibilização à dor periférica pela PGI <sub>2</sub>	Redução da formação do edema, após a injeção de carragenina	Aumento da susceptibilidade de trombose e diminuição da HT renovascular



**Fig. 3: Biossíntese das prostaglandinas. Adaptado de Zeilhofer and Brune (2006)**

Os eicosanoides são genericamente considerados potentes mediadores na pró- inflamação. A sua supressão tem sido uma excelente arma terapêutica, mas diversos estudos demonstraram que essa inibição específica dos eicosanoides é uma abordagem redutora, porque olha com ligeireza o facto dos efeitos fisiopatológicos desses mediadores lipídicos surgirem a partir de um complexo equilíbrio entre eicosanoides derivados de diferentes vias, o que pode expor tanto a actividade pró como anti-inflamatória, no que vai depender do órgão e do estado de evolução da afecção.

#### A inflamação é mediada por uma infinidade de lipídios bioactivos

A produção de eicosanoides é iniciada pela libertação do ácido araquidónico ( AA ), depois da hidrólise da membrana fosfolipídica, pela fosfolipase A2 e outras enzimas. O AA é metabolizado em diferentes famílias de eicosanoides, por vários sistemas enzimáticos. As duas vias principais são a da cicloxigenase-1 ( COX-1 ) e da cicloxigenase-2 ( COX-2 ) e, em algumas espécies, a COX-3, que levam à produção de prostaglandinas e dos tromboxanos. Outra via é a da lipoxigenase cujas enzimas, LOX-5, LOX-12, LOX-15 conduzem à produção de leucotrienos ( LTs ), ácidos gordos hidroperóxido, e derivados. Os produtos destas duas vias estão envolvidas na indução e facilitação de inúmeras doenças, particularmente doenças inflamatórias e a sua supressão seria uma arma excelente para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios.

#### Os eicosanoides podem ser produzidos por vias alternativas do metabolismo do AA

É conhecido que as vias da COX e LOX produzem mediadores da resposta inflamatória. Por exemplo da COX provêm os  $\text{TXA}_2$  e  $\text{PGD}_2$  e da LOX derivam os leucotrienos ( cisteinil – LTs ). Os  $\text{LTB}_4$  são potentes indutores da contracção do músculo liso. Estes eicosanoides, bem como a  $\text{PGE}_2$  induzem inflamação intestinal. Ao bloquearmos uma das vias de síntese dos mesmos, o ciclo do AA pode derivar para a outra via, o que pode exacerbar a condição patológica. A aspirina, um dos AINE's mais utilizados, pode induzir um aumento da produção de LTs, o que por sua vez contribui para o aparecimento de quadros como a asma ou mesmo problemas gastrointestinais. Por outro lado doses baixas de aspirina ( 40 mg ) é bastante útil em algumas populações, quando usada com objectivos cardiovasculares e não inflamatórios. Os efeitos secundários associados às doses anti-inflamatórias têm acarretado preocupações, pelas suas repercussões cardiovasculares. Os inibidores da COX-2 produzem efeitos cardiovasculares, possivelmente por reverterem a protecção das  $\text{PGI}_2$ , pelo que condicionam quadros de trombogénese, hipertensão e aterogénese. Esta situação aumenta a probabilidade do AA formar:  $\text{TXA}_2$  a partir da COX-1, LT a partir da LOX-5, o que poderá acelerar o processo da trombogénese e também aumentar a pressão sanguínea. Devido a estes efeitos e preocupações, estes fármacos têm vindo a ser cada vez menos usados.

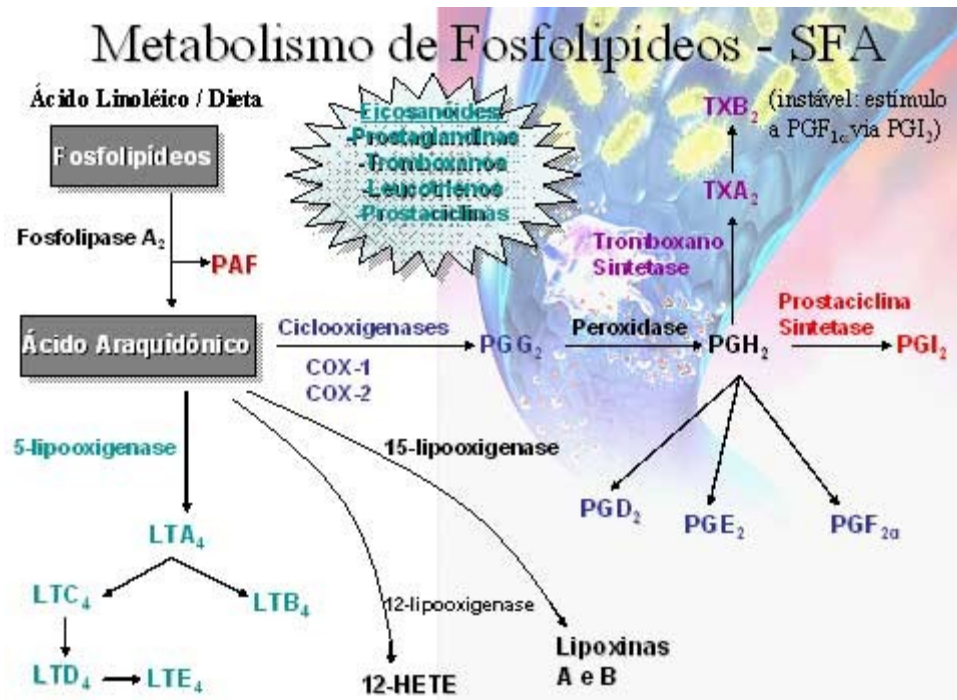


Fig 4: Metabolismo do ácido araquidónico

Imagem simplificada do metabolismo do AA, mostrando as acções das classes mais importantes dos fármacos anti-inflamatórios. Os substratos deste metabolismo deriva do catabolismo fosfolipídico. A fosfolipase A<sub>2</sub> ( PLA<sub>2</sub> ) é o principal metabolizador desta cadeia. Os produtos desta reacção incluem lipofosfolípidos ( Liso-PL ), alguns dos quais podem ser metabolizados até factores de activação das plaquetas ( PAF ). O AA e o LisoPL não metabolizados são reincorporados na membrana fosfolipídica. Os inibidores da PLA<sub>2</sub> podem prevenir a reacção ( i ). (adaptado de Yedgar et al.2007)

Os agonistas selectivos de subtipos de receptores da glicina e dos receptores GABA<sub>A</sub> constituem outras abordagens possíveis para o desenvolvimento de agentes anti-hiperalgesia não opiáceos de acção centra, mas encontram-se ainda numa fase muito inicial.(Zeilhofer and Brune,2006).

#### b. Novos Analgésicos Baseados no antagonismo de Receptores dos Factores de Crescimento Neuronal

O reconhecimento de que o factor de crescimento neuronal (NGF) tem um papel central nos mecanismos da dor condicionou a oportunidade de desenvolvimento de uma nova classe de fármacos para o combate à dor.



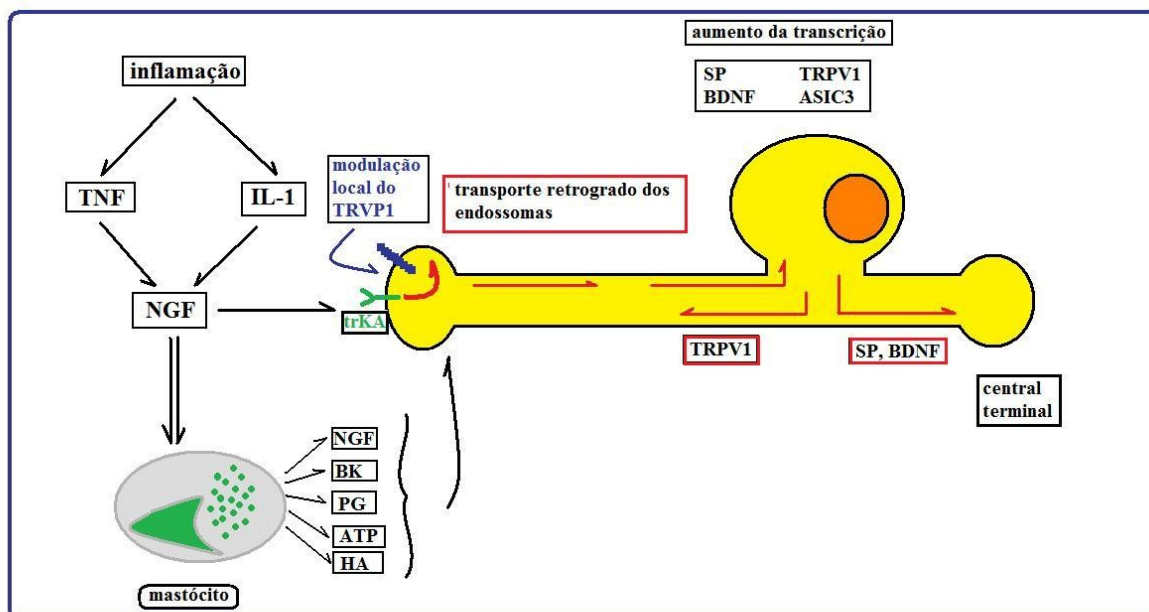


Fig. 5: Principais vias de geração da dor e da hiperalgesia pelos factores de crescimento neural ( NGF ).. Adaptado de Franz, Arnon (2006) .

Trata-se de um grupo de antagonistas dos factores de crescimento neuronal ( NGF ), com elevada eficácia em modelos animais de diversos estados dolorosos agudos e crónicos , aparentemente destituído de efeitos adversos. Originalmente identificado como um factor de sobrevivência para os neurónios sensitivos e simpáticos, no sistema nervoso em desenvolvimento, o NGF nos adultos não é importante para a sobrevivência, mas tem um papel crucial na geração da dor e hiperalgesia em vários estados de dor aguda ou crónica. A expressão do NGF é elevada em tecidos lesionados e inflamados e a activação dos receptores da tirosina cinase ( trkA ) do NGF nos neurónios nociceptivos despoleta e potencia a sinalização da dor por múltiplos mecanismos. A inibição da função e sinalização do NGF bloqueia a sensação de dor do mesmo modo que os inibidores das ciclo-oxigenases e os opiáceos em modelos animais de dor em roedores.

#### Antagonistas do NGF:

As abordagens para se conseguir uma terapêutica eficaz da dor devem impedir a activação da trkA pelo NGF (antagonistas dos NGF) e incluem :1.- agentes que removem o NGF livre; 2. - moléculas que impedem a ligação do NGF à trkA; e 3. moléculas que impedem a activação da trkA.

##### 1. Agentes que removem ou que captam o NGF livre

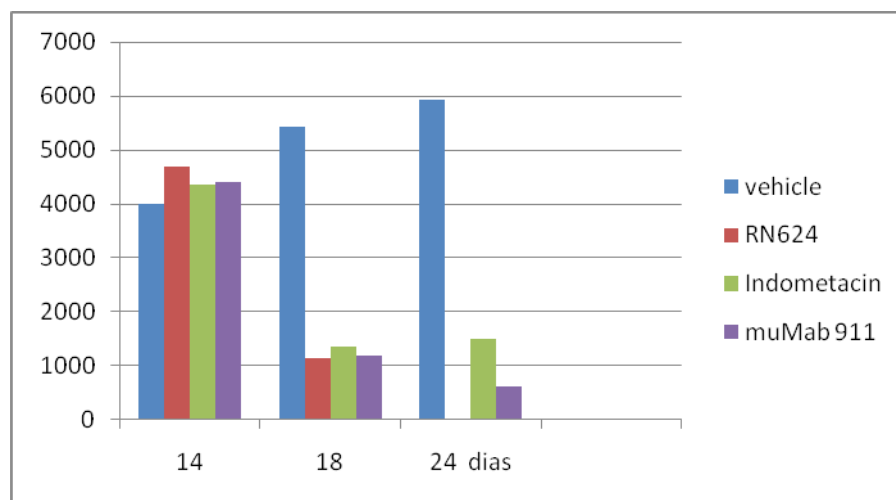
Estes agentes são anticorpos altamente selectivos, potentes e têm propriedades farmacocinéticas favoráveis. O RN624 é um anticorpos anti-NGFs monoclonal humanizado com semi vida de vários dias após administração sistémica, eficaz em modelos animais de

inflamação artrítica. O anticorpo distribuiu-se preferencialmente no tecido inflamado e não mostrou toxicidade em uso crónico, quando aplicado em macacos (Hefti et al., 2006).

Documenta-se um exemplo da eficácia dos anticorpos testados laboratorialmente. Os ratinhos que foram tratados com adjuvantes de Freud no dia 0 e depois mais tarde com muMab 911 ( anticorpos anti- NGFs na dose de 10 mg/kg por via intravenosa nos dias 14 e 18. RN624 ( uma versão humana da muMab 911 , na dose de 1,8 mg/kg intravenoso, nos dias 14 e 18. Solutio salino ( veículo por via intravenosa nos dias 14 e 18 ) ou indometacina na dose de 3 mg/kg diariamente per os, desde o dia 14. O tratamento com anticorpos anti NGFs causou uma profunda reversão da hiperalgesia, quantificada pela vocalização nos dias 18 e 24.

Alternativas são representadas por uma proteína de fusão solúvel trkA-Ig G que capta NGF e é eficaz em modelos de dor inflamatória em rato e por um péptico que representa a fusão de um peptídeo de ligação-NGF com anticorpo de cadeias pesadas e que reduz a hiperalgesia.

Um agente que remove o NGF é o RN624, um anticorpo monoclonal anti-NGF humanizado que está presentemente a ser avaliado em ensaios clínicos (Figura 3):



**Fig. 6: Avaliação da eficácia do tratamento com anticorpos anti NGF. O RN624 permitiu um controlo efectivo da dor num modelo animal de dor artrítica crónica ( Hefti et al.,2006)**

## 2. Moléculas que impedem a ligação à trkA.

O complexo trkA–NGF, apresenta dois domínios de interacção que envolvem resíduos N-terminais de NGF. Os compostos que interferem com esta interacção bloqueiam de modo selectivo a activação da trkA. Conhecem-se já 2 compostos que interferem com a ligação ao receptor são: 1.- o ALEO 540, que inibe a ligação do NGF à trKA com uma afinidade de aproximadamente 5 mM ; tem eficácia após administração intratecal em modelos de dor neuropática e inflamatória e num modelo de dor neuropática por via intraperitoneal. 2.- O outro composto possível é o PD90780, que inibe a ligação do NGF à p75<sup>NTR</sup> com afinidade de 3 mM, mas que não foi optimizado por não distinguir entre neurotrofinas individuais.

## 3. Moléculas que impedem a activação da trkA

Os receptores da tirosina cinase ( trkA ), são um alvo extremamente cativante. Alguns fármacos anti-cancerígenos e outras drogas candidatas que inibem a função da trkA, bloqueiam a ligação do ATP ao domínio catalítico da tirosina cinase. O alcalóide K252a inibe a sinalização da tirosina cinase com elevada potência e atenua a hipersensibilidade no modelo animal de dor pancreática. Contudo, porque não é selectivo, não constitui um candidato ideal porque iria apresentar muitos efeitos adversos que não estão relacionados com a inibição da trkA. Devido ao grande número de receptores da trk será certamente difícil identificar um antagonista potente da trk a selectividade necessária para tratamento crónico de doentes.

O bloqueio da acção do NGF conduz ao alívio eficaz da dor em muitos modelos animais de dor aguda e crónica. Um número crescente de provas indicam que os antagonistas selectivos do NGF aliviam a dor de modo eficaz sem os efeitos adversos dos opiáceos e dos AINEs, porque têm um mecanismo de acção diferente e acredita-se que possam vir a tornar-se nos fármacos ainda não alcançados para tratamento da dor (Hefti et al., 2006).

### **c. Lípidos como reguladores da dor e da sensibilidade de neurónios sensoriais**

Admite-se que uma das origens da hiperalgesia e da alodínia estaria na redução do limiar para activação dos neurónios sensoriais nociceptivos aos estímulos mecânicos, térmicos e químicos, fenómeno referido como sensibilização periférica. Outra etiologia para estes sintomas envolve uma actividade sináptica crescente entre as terminações nervosas sensoriais e os neurónios de 2ª ordem no cordão dorsal da medula espinhal, que é referida como sensibilização central (Park and Vasko, 2005). A sensibilização central resulta de um aumento na libertação do transmissor a partir dos neurónios sensoriais, um aumento nas respostas pós-sinápticas ou de ambos.

Além dos compostos endógenos que aumentam a sensibilidade dos neurónios sensoriais como a serotonina, histamina, péptidos e proteínas (bradicinina, factor de crescimento neuronal e citocinas) e alguns lípidos ( prostaglandinas), evidências recentes implicam um número crescente de novos lípidos que também contribuem para a sensibilização periférica como hormonas locais ou como segundos mensageiros intracelulares. Estes mediadores lipídicos representam novos alvos para potenciais intervenções farmacológicas para tratar síndromas dolorosos crónicos. Produtos do metabolismo do ácido araquidónico (eicoisanóides), fosfolípidos (diacilgliceróis- DAGs-, ácidos fosfatídicos- PAS- e ácidos lisofosfatídicos (LPAs) e esfingomielinas (ceramidas) aumentam a sensibilidade dos neurónios sensoriais e potenciam a percepção à dor. Muitos destes lípidos são segundos mensageiros nas vias de sinalização que estão associadas com o aumento da sensibilidade de neurónios sensoriais, enquanto outros são mediadores inflamatórios putativos que activam receptores de superfície ou canais iónicos nestes neurónios. A ausência de métodos para identificar e medir estes compostos nas preparações neuronais e a falta de inibidores selectivos das enzimas que metabolizam os mensageiros lipídicos limitam o trabalho a realizar (com excepção das prostaglandinas) para definir verdadeiramente a função dos lípidos como mediadores da sensibilização periférica e da percepção da dor. Para muitos destes mediadores lipídicos não



se sabe se são produzidos durante a agressão dos tecidos ou inflamação, desconhecem-se quais as células que os produzem e se têm uma acção directa nos neurónios das pontas posteriores (Vanegas and Schaible, 2001; Svensson and Yaksh, 2002).

Alguns lípidos como as LPAs e S1P são agonistas específicos GPCRs, mas a expressão e função não estão conhecidas. Também a activação de lipases, como as PLA2, PLC e PLD não produz um lípido segundo mensageiro, mas inicia a cascata que resulta na formação de múltiplos lípidos que são primeiros ou segundos mensageiros. A compreensão das cascatas de transdução que medeiam a sensibilização é ainda complicada pela conversação cruzada entre as vias de sinalização de lípidos. Prespectiva-se ainda um longo o caminho a percorrer para a compreensão cabal da etiologia da dor crónica e da sensibilização, antes de ser possível a identificação de agentes terapêuticos específicos úteis nestas situações.

#### Acções independentes dos inibidores das ciclo-oxigenases

Muitos estudos demonstraram de forma inequívoca, que certos AINE's, tais como os salicatos de sódio, o sulindac, o ibuprofeno e o flurbiprofeno, combatem a inflamação e efeitos antiproliferativos independentes da actividade das ciclooxigenases e da inibição da síntese de prostaglandinas. Estes efeitos são mediados pela inibição de certos factores de transcrição como o NF- KB e activação dos AP-1. O respectivo AINE pode interferir directamente com os factores de transcrição, mas os seus efeitos são provavelmente mediados por alterações da actividade de cinases celulares, tais como, IKKbeta, Erk, p38 MAPK ou Cdk. Estes efeitos aparentemente não são partilhados por todos os AINE's, desde que a Indometacina falhou a inibição do NF- alfaB e a activação da AP-1, bem como a actividade da Erk e da Cdk. Em contraste, a indometacina foi capaz de activar a PPAR $\gamma$ , o que não foi afectado pelo salicatos de sódio ou aspirina. Diferentes ciclooxigenases têm mecanismos diferentes de actuação, que podem ter consequências para o seu uso específico, na medida em que efeitos adicionais, podem aumentar a eficácia ou reduzir a toxicidade dos compostos.

#### d. Óxido Nítrico ( NO ) e cGMP ( guanosina monofosfato cíclico )

A dor nociceptiva (aguda ou fisiológica) iniciada por um estímulo que activa os nociceptores das terminações nervosas sensitivas periféricas tem a função protectora de informar sobre possível agressão tecidular, em resposta a uma agressão. É pois, a consequência fisiológica do funcionamento normal do sistema nociceptivo.

A dor inflamatória surge em resposta à agressão tecidular e inflamação. O sistema nociceptivo fica hipersensibilizado à estimulação dos nociceptores por mecanismos periféricos e centrais.

A dor neuropática resulta de lesões ou de disfunção do sistema nervoso central e periférico e também produz sensibilização do sistema nociceptivo por mecanismos parcialmente distintos

daqueles que são subjacentes à dor inflamatória.. A tradução clínica em ambos os casos poderá ser uma dor espontânea ou surgir dor em resposta a um estímulo normalmente inócuo (alodínia) ou ainda como uma resposta exagerada a um estímulo agressivo (hiperalgia) (Woolf, 2004; Scholz, Woolf, 2007).

Há mais de uma década Meller e Gebhart (1993) reuniram provas de que a libertação de óxido nítrico (NO) estava implicado nos mecanismos centrais de hipersensibilidade à dor inflamatória e neuropática. O estudo da distribuição da guanililciclase sensível ao NO (NO-GC) na espinhal medula e na via ganglionar dorsal e estudos do comportamento nociceptivo do ratinho deficiente em NO-GC (“NO-GC mice”) permitiu a Schmidt et al.,(2008) mostrar que o NO-GC está expresso na ponta posterior da medula, enquanto que a distribuição na via ganglionar dorsal está restringida às células não neuronais. Os ratinhos “knockout” em Gc tinham um comportamento nociceptivo consideravelmente reduzido em modelos de dor inflamatória ou neuropática, mas as suas respostas à dor aguda não estavam impedidas. Estes ratinhos não desenvolviam sensibilização à dor desencadeada pela injeção intratecal de agentes relacionados com o NO (inibidores das 3 isoformas da síntese do NO, L-Name e L-NMMA, mostrando uma redução do comportamento nociceptivo em modelos de dor inflamatória ou neuropática (Meller and Gebhart, 1993; Luo and Giskova, 2000).

Durante o processamento nociceptivo espinhal o cGMP produzido pela NO-GC pode activar vias de sinalização diferentes da proteína-quinase 1 dependente da cGMP, enquanto que esta pode ser activada pelo receptor do péptido natriurético, dependente da cGMP. Os dados obtidos evidenciaram que a NO-GC está decisivamente envolvida no processamento dos sinais nociceptivos na espinhal medula, na sensibilização central das vias da dor inflamatória e neuropática.

A demonstração de que a inibição da síntese de NO ou de cGMP podem reduzir acentuadamente a dor inflamatória ou a neuropática acentua a necessidade de um melhor e mais profundo conhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes à sensibilização, como pré-requisito para o desenvolvimento de novos analgésicos para o tratamento da dor crónica, uma vez que os fármacos disponíveis causam reacções adversas graves ou dependência (Dray and Read, 2007). Contudo é importante ter presente que o NO e o cGMP estão envolvidos em muitos processos fisiológicos e patológicos no organismo humano, havendo necessidade de encontrar novos inibidores específicos da isoforma neuronal da NOS (nNOS) e da isoforma indutível (iNOS) para tratamento destes tipos de dor, uma vez que os inibidores inespecíficos da NO ou do cGMP administrados por via sistémica têm grande diversidade de efeitos adversos, especialmente no sistema vascular.

Estão em curso estudos pré-clínicos e clínicos com os compostos GW274150 da GlaxoSmithKline e o NXN-188 (NeuroAxon) este último incorporando a inibição da nNOS e

o agonismo 5-HT 1B/1D para doentes com enxaqueca, ainda sem resultados publicados (Schmidtke et al., 2009).

Estudos recentes demonstraram que os neurónios do trigémio exibiam uma sensibilização central, com aumento da excitabilidade neuronal pelo SNC, sendo este o mecanismo adjacente a um estímulo inócuo que produz dor após processos inflamatórios. As células gliais desenvolveram um papel importante na sequência desta sensibilização central. O envolvimento das células gliais na sensibilização central do trigémio implica muitos mecanismos, entre os quais interações com os receptores purinérgicos e glutamatérgicos. O melhor conhecimento desta sensibilização mediada pelas células gliais irá ser muito útil para se conseguirem encontrar potenciais alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos analgésicos para a dor orofacial, com elevada eficiência e com menor quantidade possível de efeitos secundários (Yf, 2008)

## 6. Conclusões

São muitos os fármacos disponíveis para o alívio da dor, mas apesar da larga experiência acumulada com o seu uso é grande a insatisfação, em particular pelos efeitos adversos e porque as características nem sempre satisfazem as necessidades, em particular na dor crónica e intensa, de que é paradigma a dor associada ao cancro. A complexidade dos mecanismos envolvidos nos diversos tipos de dor tem dificultado a aquisição de novos fármacos pelo que, numa tentativa de ultrapassar este inconveniente foram surgindo outros métodos de administração, variantes dos usuais, com agrado generalizado dos doentes. A importância do problema mobiliza vários grupos de investigação que, atentos às expectativas dos doentes, não deixarão de, a curto prazo, lançar no mercado medicamentos com eficácia e menor incidência de reacções adversas.

## 7..Bibliografia

- 1-Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin C E, Brenner G J, Rubino T, Michalski C W, Marsicano G, Monory K, Mackie K, Marian C, Batkai S, Parolaro D, Fisher M J, Reeh P, Kunos G, Kress M, Lutz B, Woolf C J, Kuner R. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosc.* 2007; 10(7): 870-879.
- 2-Al-Ghananeem AM, Malkawi AH, Crooks PA. Effect of pH sublingual absorption of oxycodone hydrochloride. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7: E1-E5.
- 3-Blair JM, Dobson GT, Hill DA et al. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanyl with pethidine. *Anaesthesia* 2005; 60: 22-27.
- 4-Boezaart AP. Perineural infusion of local anesthetics. *Anesthesiology* 2006; 104: 872-880.

- 5-Bonde B S, Steele S K, DNS, APRN, AOCN. Equianalgesia: Applying evidence-Based Practise Guidelines. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 12( 3): 527-529.....?
- 6-Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, et al. Antinoniceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs*. 2003; 63: 1-4.
- 7-Boyle F, Mather LE, Lam J, et al. Inhaled fentanyl via the AERx TM system for the treatment of breakthrough cancer pain (poster nº630). 19<sup>th</sup> *Annual Scientific Meeting of the American Pain Society*. 2000 :2-5; Atlanta GA, USA.
- 8-Cánovas ML. O citrate de fentanilo na dor irruptiva. *Mundo Médico*. 2009; II (63): 15.
- 9-Cahill C M, Holdridge S V and Morinville A. Trafficking of delta opioide receptors and other G-protein-coupled receptors: implications for pain and analgesia. *Trends Pharmacol Sci*.2007; 28, (1): 23-31.
- 10-Carpenter R. *Am Fam Phys*, 1997; 56(3): 835-50  
 Chung WJ, Pharo GH. Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an out patient. *J. Pain Symptom Manage* 2007; 33: 2-5.
- 11-Carvalho B, Riley S, Cohen SE et al. Single-dose, sustained-release epidural morphine in the management of postoperative pain after elective caesarean delivery results of a multicenter randomized contolled study. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100:1150-1158.
- 12-Collado F., Torres LM. Associationof transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic noncancer pain. *J Opioid Manag*. 2008; 4 (2):111-115.
- 13-David M, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
- 14-David MP. What is new in neuropatic pain? *Support Care Cancer* 2007; 15 ( 4): 363-372.
- 15-Delage N, Maaliki H, Beloeil H et al. Median effective dose (. ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interacting using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anaesthesiology* 2005; 102: 1211-1216.
- 16-Dick IE, Brochu RM, Purohit Y et al. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007; 8 ( 4 ): 315-324.
- 17-Doré S. GPRC antagonists as an alternative to COX-2 inhibitors: a case for the PGE<sub>2</sub> EP<sub>1</sub> receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 ;27 (9): 458-460.
- 18-Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopedic surgery. *Br J Anaesthes*. 2003; 91: 836-841.
- 19-Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with aceaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-

controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anaesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.

20-Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113: 61-70.

21-Evans C, Steele SM, Nielsen KC et al., Peripheral nerve blocks and continuous catheter techniques. *Anesthesiol Clin North Amer.* 2005; 23: 141-162.

22-Furst DE & Ulrich RW. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics & Drugs Used in Gout. In *Basic and Clinical Pharmacology*, Tenth Edition. Katzung BG Ed. MacGraw Hill Company, Chapter 34:573-598.

23-Gilron I. The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to bedside perspective ( review article ). *Can J Anesth* 2006; 53: 552-571.

24-Girard P, Coppé MC, Verniers D et al. Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception. *Pharmacol Res.*2006; 54: 192-202.

25-Guindon J, Walczak J-B, Beaulieu P. Recent advances in the Pharmacological Management of Pain. *Drugs* 2007; 67 (15) :2121-2133.

26-Harvey GP, Chelly JE, Alsamsam T et al. Patient-controlled ropivacaine analgesia after arthroscopic subacromial decompression. *Arthroscopy* 2004; 20: 451-455.

27-Hefti F F, Rosenthal A, Walicke P A, Wyatt S, Vergara G, Shenton D L and Davies A M. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trend Pharmacol Sci.* 2006; 27 ( 2): 85-91.

28-Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J et al. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007; 49 ( 4 ): 468-480.

29-Hung OR, Whynot SC, Varvel JR et al. Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl. *Anesthesiology* 1995; 83: 277-284.

30-Hur C, Chan A T, Tramontano A C and Gazelle G S. Coxibs Versus Combination NSAID and PPI Therapy for Chronic Pain: An Exploration of the risks, Benefits, and Costs. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2006 ; 40: 1052-1063.

31-Hyllested M, Jones S, Pedersen JL et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 199-214.

32-Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol. Clin North America* 2005; 1:185-202.

- 33-Kamei D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1. *J Bio Chem.* 2004; 279:33684-33695.
- 34-Karamanlioglu B, Turan A, Memis D et al. Infiltration with ropivacaine plus lornoxicam reduces postoperative pain and opioid consumption. *Can J Anesth* 2005; 52: 1047-1053.
- 35-Koo PJ. Postoperative pain management with a patient-controlled transdermal delivery system for fentanyl. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1171-1176.
- 36-Kucukemre F ,Kunt N, Kaygusuz K et al. Remifentanyl compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur.J Anaesthesiol* 2005, 22: 378-385.
- 37-Kuczkowski K M. Levobupivacaine and ropivacaine: the new choices for labor analgesia. *Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract*, 2004; 58( 6): 604-605.
- 38-Langford RM. Are COX-2 selective inhibitors safe for post-operative pain treatment? Yes and no. *Acute Pain* 2006; 8: 95-97.
- 39-Lynch ME. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2005; 10: 133-144.
- 40-Mabuchi T et al. Membrane- associated prostaglandin E synthase -1 is required for neuropathic pain. *Neuroreport* 2004; 15: 1395-1398.
- 41-Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-1260.
- 42-Marret E, Remy C, Bonnet F and Postoperative Pain Forum Group. Metanalysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surgery* 2007; 94(6): 665-673.
- 43-Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 250-256.
- 44-McCoy JM et al. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.*2002; 110: 651-658.
- 45-Miaskowski C. Patient- controlled modalities for acute postoperative pain management.. *J Perianaesth Nurs* .2005; 20: 255-267.
- 46-Moote C A. The prevention of postoperative pain. *Can J. Anaesth* 1994; 41(6): 527-533
- 47-Moulin DE. Methadone: an old analgesic with new tricks. *Pain Res Manag* 2005; 10: 131.
- 48-Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* .2006; 104: 518-526.



- 49-Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-1492.
- 50-Piercey MF, Schroeder LA. Spinal and supraspinal sites for morphine and nefopam analgesic in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 1981;74: 135-140.
- 51-Polomano R C, Rathmell J P, Krenzischek DA and Dunwoody C J. Emerging Trends and new Approaches to Acute Pain Management. *Pain Management Nursing*: 2008; 9(1, Suppl1): 33-41.
- 52-Power I. Recent advanced in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 43-51.
- 53-Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94: 505-513.
- 54-Rog DJ, Nurmikk TJ, Friede T, Young CA Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Sciences Direct-Pain.* 2008; 137. (2): 428-440
- 55-Rog DJ, Nurmikk TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis- based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 81-89.
- 56-Romsing J, Molniche S, Dahli JD. Rectal and parenteral paracetamol in combination with NSAIDs for postoperative analgesia . *Br J Anaesth.* 2002; 88: 215-226.
- 57-Shamim F, Hoda MQ, Samad K et al. Comparison between tramadol and pethidine in patient controlled intravenous analgesia. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 433-436.
- 58-Schechter W et al.Pain control in outpatient surgery. *J Am Coll Surg*, 2002, 195(1): 95-104
- 59-Schmidtko A, Gao W, Konig P, Heine S, et al. cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropatic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I .*J Neuroscience.*2008; 28 (34):8568-8576.
- 60-Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No No Pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing. *Trends Neurosci.* 2009 May 2 [Epub ahead of print]
- 61-Schumaker MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid Analgesics & Antagonists. *In Basic and Clinical Pharmacology, Katzung BG, ed. 10<sup>TH</sup> Edition , McGraw Hill, Cap 31, pg 489-510.*
- 62-Sciulli MG, Capone ML, Tacconelli S, et al. Efficacy of chitosan microspheres for controlled intra-articular delivery of celecoxib in inflamed joints. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1091-1099.

- 63-Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al. Venlafaxine vs imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289.
- 64-Sindrup SH, Otto M, Finnerup et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 399-409.
- 65-Sloan P. Review of oral oxycodone in the management of pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(4): 777-787.
- 66-Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 557-559.
- 67-Striebel HM, Olman T, Spies C, et al. Patient-controlled intranasal analgesia (PCINA) for the management of postoperative pain : a pilot study. *J Clin Anesth.*1996; 8: 4-8.
- 68-Tavares, J C. Analgésicos de acção central e seus antagonistas. In *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Serafim Guimarães, Daniel Moura e Patrício Soares da Silva, Ed.Porto Editora, Porto 2006, Cap.13: 128-140.
- 69-Tegeder I, Pfeilsschifter J and Geisslinger G. Cyclooxygenase inhibitors. *Faseb Journal.* 2001;15: 2057-2072
- 70-Thakkar H, Sharma RK, Mishra AK et al. Efficacy of chitosan microspheres for controlled intra-articular delivery of celecoxib in inflamed joints. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1091-1099.
- 71-Turan A, White P F, PhD, Karamanlioglu B, Memis D, Tasdogan M, Pamukçu Z and Yavuz E. Gabapentin: An Alternative to the Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Perioperative Pain Management. *Anesth Analg* 2006;102:175-181.
- 72-Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E et al. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 164-186.
- 73-Verleye M, André N, Heulard I et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res* 2004; 1013: 249- 255.
- 74-Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 314-348.
- 75-Wang X, Xie H, Wang G. Improved postoperative analgesia with coadministration of preoperative epidural ketamine and midazolam. *J Clin Anesth* 2006; 18: 563-569.
- 76-Webster L, Jansen JP;PeppinJ, Lasko B,Irving G, Morlion B, Snidow J, Pierce A, Motense E, Kleoudis C, and Carter E. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double –blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain.*Pain.*2007;137(2):428-440.



77-White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101 Suppl. 5: S5-22

78-Wittwer E and Kern S. Role of Morphine's Metabolites in Analgesia: Concepts and Controversies. *AAPS Journal* 2006; 8(2): E348-E352.

79-YaDeau JT, LaSala VR, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysée KM, Levine DS, Wukovits BL, Lipnitsky JY. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008; 106(6):1916-20

80-Yedgar S, Krinsky M, Cohen Y and Flower R J. Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? *Trends Pharmacol Sci*. 2007 ; 28 (9): 459-464.

81-Yf X. Glial involvement in trigeminal central sensitization. *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29(6):641-645.

82-Zech DF, Lehmann KA. Transdermal fentanyl in combination with initial intravenous dose titration by patient-controlled analgesie. *Anticancer Drug* 1995; 6: 44-49

83-Zeilhofer H U, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 ;7 (9) : 467-474.